

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: situación actual, su relación con malaria y estrategias para calcular su prevalencia

JULIÁN RAMÍREZ-CHEYNE¹
IGNACIO ZARANTE²

Resumen

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la enzimopatía más común en el ser humano y el quinto defecto congénito más común a nivel mundial. Tiene una distribución global pero asimétrica debido a la ventaja selectiva que ofrece en las zonas con prevalencias altas de paludismo.

Se hizo una revisión de la epidemiología, la genética, la fisiopatología y los aspectos clínicos de esta deficiencia y, además, se expone la evidencia de su relación protectora con la malaria. Dado que esta enfermedad es potencialmente una causa importante pero ignorada de morbimortalidad en Colombia, se propone también una estrategia para calcular su prevalencia y se discuten aspectos relacionados con su tamización.

Palabras clave: deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa, malaria, tamizaje

Title:

Deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase: current status, its relationship with malaria and strategies for estimating the prevalence

Abstract

The deficiency of glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) is the most common enzymopathy in humans and the fifth most common birth defect worldwide. It has a global distribution but it is skewed due to the selective advantage it provides in areas with high prevalence of malaria. A review of the epidemiology, genetics, pathophysiology and clinical

1 Médico Interno, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2 M.D., M.Sc., Profesor Asociado, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

aspects of this deficiency is presented here and also is shown the evidence that support the hypothesis of that their relationship with malaria is protective. Because in Colombia this disease is potentially an important but ignored cause of morbidity and mortality, also proposes a strategy for estimating the prevalence and discusses issues related to its screening.

Key words: deficiency of glucose -6 - phosphate dehydrogenase, malaria, screening

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la enzimopatía más común en el ser humano y el quinto defecto congénito más común a nivel mundial. Tiene una distribución global pero asimétrica debido a la ventaja selectiva que ofrece en las zonas con prevalencias altas de paludismo.

Se hizo una revisión de la epidemiología, la genética, la fisiopatología y los aspectos clínicos de esta deficiencia y, además, se expone la evidencia de su relación protectora con la malaria. Dado que esta enfermedad es potencialmente una causa importante pero ignorada de morbimortalidad en Colombia, se propone también una estrategia para calcular su prevalencia y se discuten aspectos relacionados con su tamización.

Introducción

Tanto el número absoluto de nacimientos como la proporción de ellos con defectos congénitos, son mucho

mayores en los países de medianos y bajos ingresos a causa de las marcadas diferencias en salud materna y otros factores significativos de riesgo, como la pobreza, el alto porcentaje de madres mayores, la mayor frecuencia de uniones consanguíneas y las alteraciones genéticas que confieren protección contra la malaria para los portadores, como la anemia de células falciformes, la talasemia y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La deficiencia de G6PD en el año 2001 ocupaba el quinto lugar en frecuencia entre los defectos congénitos en el mundo entero. A pesar de que hasta la fecha se han identificado más de 7.000 defectos diferentes de nacimiento de origen genético o parcialmente genético, los cinco primeros defectos combinados dan cuenta, aproximadamente, del 25% de la muestra total. La deficiencia de G6PD, además de encontrarse en el grupo de estos cinco defectos, se considera — junto con la enfermedad hemolítica Rhesus— como importante factor de riesgo heredado para muerte neonatal o discapacidad por *kernicterus*[1].

La G6PD es una enzima de distribución ubicua, fundamental para la homeostasis corporal, intracitoplasmática, y su gen está localizado en la región distal del brazo largo del cromosoma X (Xq28)[2]. El gen que la codifica tiene un tamaño de 18 kb[3] y 13 exones[4]; la proteína pre-

senta un peso molecular de 59 kDa y la enzima activa está constituida por 515 residuos de aminoácidos[5].

La deficiencia de G6PD constituye el defecto enzimático patogénico más común en los seres humanos y se calcula que hay, aproximadamente, 400 millones de individuos afectados en el mundo. Se trata también de uno de los trastornos con mayor heterogeneidad genética[6], ya que se han descrito más de 400 mutaciones, en su mayoría esporádicas[2]. De todas estas variantes, 87 alcanzan frecuencias polimórficas[7,8] y más de 70 han sido caracterizadas molecularmente[6].

La importancia de la G6PD se evidencia en su presencia en cada tipo celular de todos los organismos contemporáneos[9]. La ausencia completa de G6PD es incompatible con la vida[9], lo cual se demuestra por la inexistencia de mutaciones que impliquen la completa abolición de la función enzimática.

En Colombia existen áreas bien conocidas con altas prevalencias de paludismo en las que esta deficiencia enzimática es potencialmente una causa importante pero ignorada de morbilidad. Aunque existen pocos datos sobre la prevalencia de la deficiencia de G6PD, la estimada por extrapolación es alta e indicativa de tamización neonatal. Es necesario que se corroboren estos datos y se evalúe

la necesidad de la implementación de tamización neonatal y la forma más costo-efectiva de hacerlo en nuestro país.

Situación actual

Epidemiología

La prevalencia natal de defectos de nacimiento de origen genético o parcialmente genético parece similar en todo el mundo. Sin embargo, unas pocas condiciones, que incluyen alteraciones de la hemoglobina, deficiencia de G6PD, albinismo óculo-cutáneo, síndrome de Down y defectos del tubo neural, tienen mayor prevalencia natal en países de medianos y bajos ingresos. La prevalencia al nacimiento de defectos congénitos es, por lo tanto, aproximadamente, 20% mayor en los países de medianos y bajos ingresos[10].

Varios factores contribuyen a las disparidades en la distribución global de los defectos del nacimiento y uno de ellos es la malaria[1] cuya distribución geográfica es similar a la de la deficiencia de G6PD[2]: se encuentra con mayor frecuencia en las regiones tropicales y subtropicales[4].

Se estima que 7,5% de la población mundial porta un gen deficiente de G6PD[1]. La frecuencia mundial varía desde 0,1% en Japón y Europa del norte hasta 62% entre los judíos kurdos[11]. Las poblaciones con ma-

yores proporciones de afectados van desde 5% hasta 30%, y se encuentran en África, Asia, Medio Oriente, Mediterráneo y Papuasía (Nueva Guinea)[8].

El 90% de los afectados son de sexo masculino[1]. Los principales afectados en Estados Unidos son los varones negros, población en la que un tipo de deficiencia de G6PD alcanza una prevalencia de 10%[2]. El alelo patológico predominante entre ellos es el alelo A, con una frecuencia de 1 en 20 en ese grupo de población. Se ha encontrado que 1 de cada 400 mujeres negras estadounidenses que son homocigotas para el alelo A “menos” (A-) pueden sufrir hemólisis por fármacos[12].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula para Colombia una prevalencia de la deficiencia grave entre 3% y 7%, pero no se conocen los datos relativos a las alteraciones leves y moderadas, que también tienen efectos clínicos.

Genética de la G6PD

Las mutaciones del gen de la G6PD se han identificado teniendo como referencia a los alelos normales (A y B) y se han detectado en la totalidad de los exones, excepto el 3 y el 13. La G6PD Sunderland es una mutación consistente en la delección de 3 pares de bases que lleva a la pérdida de un

residuo de isoleucina[13]. Con excepción de la anterior, todas las mutaciones encontradas son puntuales asociadas a la sustitución del aminoácido[9].

En África existe un polimorfismo trialélico (alelos B, A y A-), y cada alelo tiene unas características particulares, así el alelo B, que es clase IV tiene una actividad enzimática del 100%, el alelo A, que es clase IV también, tiene una actividad enzimática del 80% y el alelo A-, que es clase III, tiene una actividad enzimática de apenas 12%[4].

Entre los alelos de G6PD, el alelo A- es el único que consiste en 2 mutaciones simultáneas; la primera, que por sí sola lleva a la síntesis de la variante A[14], es constante y consiste en una sustitución de A por G en el nucleótido 376 que lleva al cambio de una asparagina por un aspartato, mientras que la segunda es variable pues, aunque en 95% de los casos se trata de una sustitución de G por A en el nucleótido 202 que lleva al cambio de una valina por una metionina, también puede tratarse de una mutación en el nucleótido 680 o en el 968[15,16].

El gran número de variantes de la proteína G6PD se ha clasificado en 5 grupos[2]:

- Grupo I: incluye variantes con nivel de deficiencia grave que se

manifiestan con anemia hemolítica no esferocítica, crónica, en presencia de función eritrocítica normal.

- Grupo II: incluye variantes con nivel de deficiencia grave y actividad enzimática menor al 10% del normal.
- Grupo III: incluye variantes con nivel de deficiencia moderado cuya actividad enzimática es de 10% a 60% del normal.
- Grupo IV: incluye variantes sin ningún nivel de deficiencia o con uno leve con nivel de actividad enzimática de 60 a 150% del normal
- Grupo V: incluye variantes sin ningún nivel de deficiencia, cuya actividad enzimática es mayor al 150% de lo normal.

Las variantes clase I, que implican la mayor gravedad clínica, suelen ser producto de mutaciones en el extremo carboxilo[17] que conllevan una pobre función de la proteína, lo cual se manifiesta como anemia no esferocítica crónica y esplenomegalia, porque los eritrocitos presentan una vida media más corta, aun sin estar sometidos a estrés oxidativo. Este tipo de mutaciones que generan variantes enzimáticas, en las que pesa más la desventaja de la anemia crónica que la ventaja de supervivencia, no se pro-

pagan y siempre debe pensarse que son esporádicas[8].

Otra variante común es la mediterránea que se considera de clase II y afecta a poblaciones de origen italiano, griego, español, árabe y judío. Al comparar la variante mediterránea con otra variante común pero de clase III, la A-, se ha concluido que aunque ambas pueden provocar hemólisis por fármacos oxidativos; la primera produce hiperbilirrubinemia neonatal más grave y fabismo con mayor frecuencia[2].

Fisiopatología

La vía metabólica en la cual está involucrada la G6PD es la de las pentosas fosfato; de hecho, la G6PD es la enzima catalizadora de la primera reacción de esta vía que es una importante fuente de NADPH y ribosa, moléculas que tienen funciones muy importantes en el organismo (tabla 1).

En la vía de la hexosa monofosfato se genera NADPH; éste, a su vez, regenera el glutatión reducido, que es la molécula que realiza la desintoxicación y, de esta manera, protege contra el daño oxidativo. Si la vía de las pentosas funciona correctamente y las cantidades de NADPH reducido (y, por lo tanto, de glutatión) son adecuadas, la capacidad de desintoxicación será mayor a la producción de oxidantes. Es así como una célula es potencial-

Tabla 1
Funciones de las moléculas NADPH y ribosa

NADPH	Ribosa
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones biosintéticas • Nivel adecuado de glutatión • Estabilidad de catalasa • Resistencia a estrés oxidativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de coenzimas • Replicación de ácidos nucleicos • División celular

mente capaz de contrarrestar los efectos de estímulos oxidativos, como la interacción Hb-O₂, la exposición a algunos fármacos, las infecciones o una acidosis metabólica. Si existe una mutación que disminuya la actividad o la estabilidad de la G6PD, la vía de las pentosas fosfato no generará niveles adecuados de NADPH, habrá un déficit de glutatión reducido y, entonces, aun en ausencia de eventos generadores de oxidantes, la capacidad de desintoxicación estará saturada (o cercana a saturarse dependiendo de la mutación). Al presentarse un estímulo oxidativo, la producción de oxidantes superará fácilmente la capacidad de desintoxicación de esta célula y su capacidad para protegerse del daño oxidativo estará muy comprometida.

El déficit de G6PD genera susceptibilidad aumentada de los eritrocitos. En una persona sin déficit de G6PD existe en cada eritrocito un excedente constante de esta enzima disponible para situaciones de estrés. Cada eritrocito tiene, cuando recién ingresa a la sangre circulante, una actividad enzimática inicial 50 veces superior a la

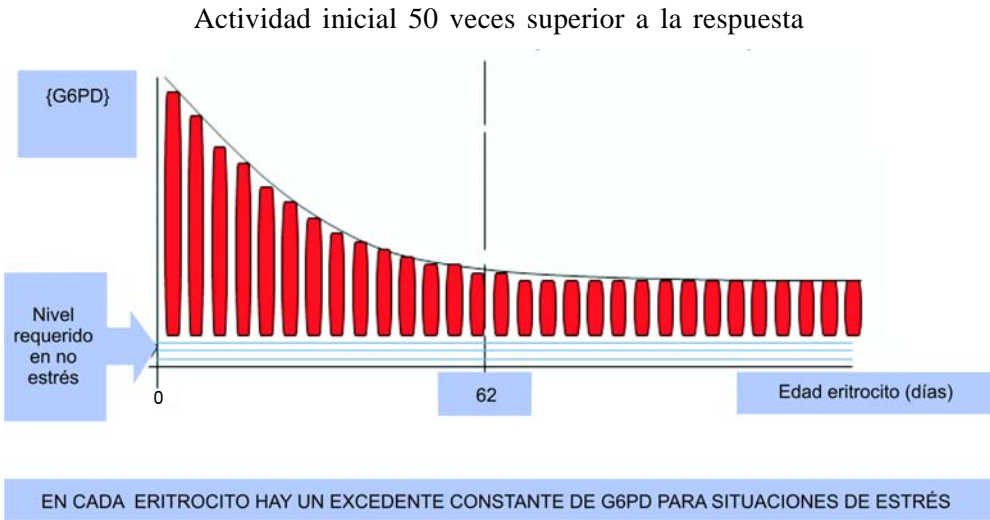
requerida para sobrevivir sin estrés oxidativo. A medida que el eritrocito envejece, el excedente de G6PD disminuye gradualmente, pero siempre mantendrá niveles mínimos.

Las células nucleadas son capaces de adaptar el número de moléculas de G6PD para responder a un estrés oxidativo porque están en capacidad de producir más. En cambio, luego de la enucleación, los eritrocitos cesan la síntesis proteica, es decir que las moléculas de G6PD que contiene un eritrocito fueron sintetizadas en sus estadios precursores y no tienen posibilidad de sintetizar más. Así, son los reticulocitos y los eritrocitos más jóvenes los que tienen la mayor actividad enzimática.

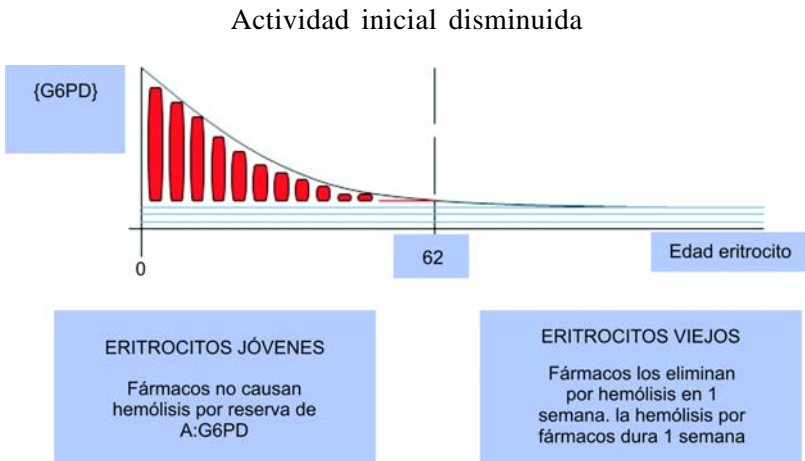
Por el contrario, en un eritrocito con deficiencia de G6PD, el excedente de esta enzima disponible para situaciones de estrés no está presente durante toda su vida, sino que se agota rápidamente, quedando éste con el nivel mínimo necesario para vivir en situaciones no estresantes; de modo que, al enfrentar una situación de este

tipo, sus proteínas intracelulares se oxidan y agregan para formar los denominados corpúsculos de Heinz, lo

cual confiere una mayor rigidez al eritrocito que, finalmente, sufre hemólisis (figura 1).



1A. G6PD: glucosa -6- fosfato deshidrogenasa



1B.

Figura 1. Se ilustra lo que sucede con el contenido de G6PD de un eritrocito de un paciente normal (1A) y un paciente con la variante A (1B) de la enzima; esta última variante se caracteriza por disminución de la estabilidad.

Clínica

La deficiencia de G6PD es un defecto de gran heterogeneidad clínica secundaria a la importante heterogeneidad alélica. Así, por ejemplo, la variante A- causa una clínica poco grave debido a que la G6PD del eritrocito pierde su función luego de 50 a 60 días de circulación y sólo 20% a 30% de los eritrocitos deficientes sufren hemólisis, mientras que la mutación mediterránea, o B-, causa una clínica muy grave porque la G6PD del eritrocito pierde su función mucho más rápidamente (5 a 10 días de circulación) y la mayoría de eritrocitos deficientes llegan a sufrir hemólisis[6].

La mayor vulnerabilidad de los eritrocitos deficientes de esta enzima genera todo un espectro de enfermedades:

1. Ictericia neonatal,
2. Anemia hemolítica aguda,
3. Anemia hemolítica congénita crónica no esferocítica y
4. Ausencia de síntomas y signos.

Ictericia neonatal. La ictericia neonatal causada por deficiencia de G6PD, que lleva a rápida lisis de los eritrocitos, tiene un pico de presentación entre el segundo y el tercer días de vida. Puede ser subclínica o llevar al *kernicterus*, que consiste en daño cerebral y de los nervios auditivos por niveles elevados de bilirrubinemia neonatal no conjugada, y puede llevar a discapacidad intelectual, parálisis cerebral, sordera y muerte[1].

La prevalencia varía según el genotipo[2]; los varones hemocigotos y las mujeres homocigotas presentan el doble de riesgo que la población general, mientras que esta condición es rara en las mujeres heterocigotas.

El probable mecanismo que se ha propuesto para esta entidad se expone en la figura 2.

Cuando existe, además de la deficiencia de G6PD, mutación del *UDPGT-1* (gen promotor de la enzima deficiente en el síndrome de Gilbert), el riesgo de sufrir

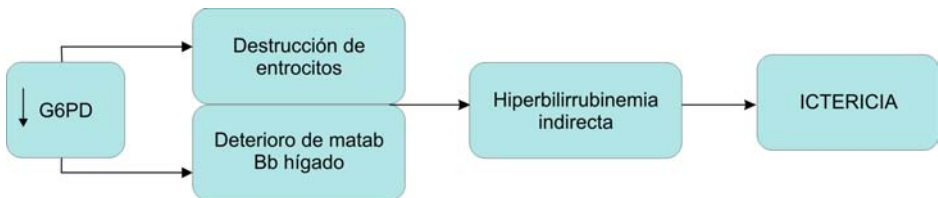


Figura 2. La deficiencia de G6PD produce elevación de los niveles de bilirrubina indirecta y, por lo tanto, ictericia por la suma de dos efectos: la lisis de eritrocitos con la liberación de hemoglobina y alteraciones en el metabolismo hepático de la bilirrubina.

hiperbilirrubinemia por el mismo mecanismo está aumentado.

Las indicaciones para descartar deficiencia de G6PD en pacientes con hiperbilirrubinemia neonatal son[2]:

- Ictericia en las primeras 24 horas de vida,
- Antecedentes familiares de hermanos con ictericia,
- Bilirrubina indirecta >95% de la total y
- Varones asiáticos.

Las consecuencias de padecer hiperbilirrubinemia secundaria al déficit de G6PD pueden ser graves, implican mayor riesgo de necesidad de fototerapia, transfusión o ambas, y mayor riesgo de *kernicterus* y muerte. No obstante, esto depende de las mutaciones génicas específicas.

Se considera que el *kernicterus* representa un riesgo significativo para niños afectados en países de ingresos medianos y bajos, donde los servicios para la detección y el tratamiento de la ictericia neonatal son limitados [8,11,18].

La prevención de esas complicaciones depende de un diagnóstico temprano, fototerapia y transfusiones de sangre de intercambio en niños seriamente ictericos. Más de 5 millones de niños nacen anualmente con deficiencia de G6PD de diversa gravedad,

principalmente en África subsahariana tropical, este del Mediterráneo, África del norte, sur y este de Asia y el Pacífico. La OMS recomienda tamización para todos los recién nacidos en poblaciones con una prevalencia por encima de 3% en varones, al tiempo que estima una prevalencia en neonatos varones colombianos deficientes de 3% a 6,9%[11].

De los 5 millones de niños que nacen con mutaciones en la G6PD, solamente un estimado de 117.000 está en riesgo de sufrir efectos adversos graves de deficiencia de la enzima, que incluyen ictericia neonatal, y 99% de esos bebés nacen en países de medianos y bajos ingresos. Iniciativas de la OMS desarrollaron el concepto de servicios de genética médica para incluir la atención comunitaria de defectos de nacimiento específicos, como alteraciones de la hemoglobina y deficiencia de G6PD[11,19,20].

Anemia hemolítica aguda. La anemia hemolítica aguda tiene su inicio desde horas hasta, aproximadamente, 3 días después de haber sufrido un estrés oxidativo y finaliza cuando se han hemolizado todos los eritrocitos deficientes de G6PD, es decir, entre 4 y 7 días luego del estrés. Puede ser causada por infecciones, consumo de habas (semillas de la planta de haba, *Vicia fava*) o fármacos oxidativos. La lista de los fármacos que por su capacidad de generar estrés oxidativo de-

ben evitarse en personas con variantes de G6PD grados I, II y III incluye Dapsona, Flutamida, Mafenida, crema, Azul de metileno, Ácido nalidíxico, Nitrofurantoína, Fenazopiridina, Primaquina, Rasburicase, Sulfacetamida, Sulfametoxazol y Sulfanilamida[2].

La causa más común de anemia hemolítica aguda en pacientes deficientes de G6PD es la infección[21] y se ha propuesto como mecanismo probable alguna sustancia liberada por los leucocitos. Los agentes infecciosos involucrados con la producción de anemia hemolítica aguda en esas personas son *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, estreptococo beta hemolítico, *Rickettsia* spp., virus de la hepatitis y de la influenza A[2].

Aunque no es la predominante, en el paludismo por *Plasmodium falciparum*, también puede presentarse una anemia que se manifiesta clínicamente como hemoglobinuria, que es el reflejo de la grave hemólisis que ocurre, y se denomina fiebre del agua negra (*blackwater fever*).

Entre las causas de anemia hemolítica aguda, se encuentra el consumo de semillas de habas, también conocido como fabismo. Ésta es una causa principal de ictericia y anemia congénita no esferocítica en áreas con alta prevalencia del alelo mediterráneo[12]. El fabismo no se asocia a A- [4]. El mecanismo propuesto es que

la deficiencia de esta enzima confiere una mayor vulnerabilidad a los oxidantes de las habas. Se han mencionado las siguientes sustancias oxidantes probables: vicina, convicina e isouramilo[21,22].

A un paciente con deficiencia de G6PD y anemia hemolítica aguda se le deben solicitar ciertos exámenes paraclínicos, según los síntomas que presente. Si se presenta con dolor de espalda, se debe solicitar un hemograma completo y el hallazgo esperado es anemia leve a grave. Si tiene dolor abdominal, el conteo de reticulocitos 4 a 7 días después de la hemólisis resulta elevado. En caso de ictericia, un extendido de sangre periférica evidencia los cuerpos de Heinz. Si se trata de un paciente con esplenomegalia transitoria, la haptoglobina se encuentra disminuida. Ante la presencia de hemoglobinuria, se solicitan pruebas de función hepática que deben mostrar elevación de la bilirrubina indirecta. Y, si se encuentran escleróticas ictéricas, se solicita la prueba de Coombs, que debe ser negativa[2].

Anemia hemolítica congénita crónica no esferocítica. La deficiencia de G6PD lleva a deficiencia de NADPH y a la reducción de glutatión que hace que la capacidad de las células para soportar el estrés oxidativo esté disminuida. Por esta razón, los eritrocitos son más susceptibles de hemolizarse y esto se manifiesta clínicamente como ane-

mia crónica. Por otro lado, la presión oxidativa que los granulocitos pueden ejercer, también, es menor y esto disminuye su capacidad para eliminar a los microorganismos fagocitados, lo cual se manifiesta clínicamente como una mayor susceptibilidad a infecciones.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace midiendo la actividad de G6PD en los eritrocitos. No se debe realizar esta medición luego de eventos que puedan conducir a falsos negativos. Esos eventos son: transfusiones de eritrocitos, por la presencia de eritrocitos exógenos funcionales; y episodio hemolítico agudo, porque los eritrocitos viejos se han hemolizado y sólo quedan eritrocitos nuevos funcionales.

J. E. Frank[2] menciona las siguientes indicaciones para descartar deficiencia de G6PD.

- Niños con antecedentes familiares de:
 - Ictericia
 - Anemia
 - Esplenomegalia
 - Colelitiasis
- Paciente con antecedente de reacción hemolítica aguda a:
 - Infecciones
 - Fármaco oxidativo conocido
 - Fabismo

- Cualquier anemia hemolítica crónica no esferocítica
- Origen mediterráneo o africano

Tamización antes de la concepción.

La tamización genética médica antes de la concepción incluye el uso de la historia familiar y la tamización de portadores para alteraciones recesivas comunes, con el fin de identificar individuos con riesgo de concebir un hijo con un defecto de nacimiento, puesto que las alteraciones heredadas tienden a agruparse dentro de familias[1]. La tamización de portadores en la población para alteraciones de la hemoglobina y deficiencia de G6PD mediante métodos de laboratorio convencionales, está bien establecida en algunos países de medianos y bajos ingresos[23-25]. La identificación de individuos en riesgo de antemano, mediante el uso combinado de árboles genealógicos y pruebas para portadores, en vez de tamización para la población total, ha sido resultado ser costo-efectiva en comunidades en las cuales son frecuentes las uniones consanguíneas[1].

Tamización neonatal. Los recién nacidos pueden someterse a tamización para ciertas alteraciones hematológicas, metabólicas y hormonales. La mayoría de los defectos de nacimiento identificados mediante tamización neonatal no tiene efectos visibles inmediatos en los bebés, pero, a menos que se detecten y traten tem-

pranamente, pueden causar muerte o discapacidad física, intelectual, visual o auditiva. Las condiciones comunes que pueden considerarse para tamización en los países de medianos y bajos ingresos, incluyen hipotiroidismo congénito, enfermedad de células falciformes, deficiencia de G6PD, fenilcetonuria y galactosemia[1].

La tamización neonatal para deficiencia de G6PD está disponible en Cerdeña, Singapur y Malasia, y debe considerarse en otros países del oriente medio y el sudeste asiático, donde la prevalencia natal de niños con el factor de riesgo es alta[1].

Manejo

El manejo de la deficiencia de G6PD contiene tres puntos principales: anular las causas de estrés oxidativo, dar suplemento de ácido fólico y hierro, y no practicar esplenectomía. Los antioxidantes, como el selenio y la vitamina E, no han mostrado beneficio[21]. Se tienen las siguientes recomendaciones para la práctica, todas de tipo C (consensos, evidencia orientada por enfermedad, práctica usual, opiniones de expertos o series de casos): los pacientes con deficiencia de G6PD deben evitar la exposición a medicamentos oxidativos e ingestión de habas; los neonatos deben someterse a tamización para deficiencia de G6PD cuando la historia familiar, el origen geográfico o étnico, o el mo-

mento de la aparición de ictericia neonatal, sugieran la posibilidad de deficiencia de G6PD; la deficiencia de G6PD puede diagnosticarse con un análisis espectrofotométrico cuantitativo o, más comúnmente, por una prueba rápida de mancha fluorescente[2].

Otra parte fundamental del manejo es el tratamiento de las complicaciones. Éstas pueden ser:

- infecciones,
- anemia o
- ictericia neonatal.

Deficiencia de G6PD y malaria

Protección contra malaria

Esta enfermedad parasitaria protozoaria ha estado presente en los trópicos por siglos y fue descrita desde el año 2700 a. C. en los cánones chinos de medicina[26,27]. Se ha hablado en la literatura sobre el efecto protector que pueden tener algunos trastornos genéticos contra la malaria; entre ellos se encuentran defectos de la hemoglobina, anemia falciforme, talasemia alfa, talasemia beta, hemoglobina homocigota C, hemoglobina E, ovalocitosis del sudeste asiático y deficiencia de la G6PD[28].

Comparados con los no portadores, los portadores saludables de genes recesivos para anemia de células falciformes, talasemia y deficiencia de G6PD, tienen una ventaja de supervi-

vencia bien documentada contra los efectos letales de la malaria. Como resultado de lo anterior, es más probable para los portadores alcanzar la edad reproductiva. Con el tiempo, esto ha llevado a incrementar la prevalencia en la población de esos genes en regiones tropicales[26]. Consecuentemente, la prevalencia natal de talasemia, enfermedad de las células falciformes y deficiencia de G6PD, es alta en regiones del mundo endémicas para malaria, como el África subsahariana, el Mediterráneo oriental, África del norte, el sudeste asiático y regiones del oeste del Pacífico [29-32].

Evidencia epidemiológica. Sabiendo que las mutaciones en Xq28 llevan a deficiencia de G6PD y esto, a su vez, a alteraciones de la homeostasis oxidativa, luego se evidenció que la prevalencia de este defecto en zonas no endémicas para malaria (<0,5%) es muy inferior a la encontrada en zonas endémicas para malaria (5% a 25%). Otras evidencias epidemiológicas que apoyan esta idea son el surgimiento independiente de múltiples variantes diferentes de la enzima que alcanzaron frecuencias elevadas[8] y que la distribución geográfica de este defecto no es atribuible al flujo génico[4].

Evidencia in vitro. Ruwende y Hill [4] mencionan los siguientes argumentos como evidencia *in vitro* de que la deficiencia de G6PD protege contra el paludismo.

- *P. falciparum* y *P. vivax* prefieren invadir eritrocitos más jóvenes con mayor actividad de G6PD.
- Los parásitos de la malaria se desarrollan preferentemente en células normales.
- *P. falciparum* crece de manera alterada en eritrocitos deficientes de G6PD (sólo estudios con cultivos expuestos a estrés oxidativo).
- Por la inactivación del X en heterocigotos femeninos, el grado de inhibición de crecimiento del parásito es proporcional al porcentaje presente de células deficientes.
- El parásito puede superar la inhibición del crecimiento luego de unos ciclos, tal vez por producir su propia G6PD.

Evidencia en la población. La evidencia en la población es controvertida y los estudios han arrojado tanto resultados que soportan el rol protector como resultados que no lo soportan[4]:

- Estudios que soportan el rol protector:
 - Alison y Clyde encontraron densidades y tasas parasitarias más bajas en niños varones deficientes; niveles reducidos similares a los de niños con rasgo falciforme para ambos índices.
 - Gilles *et al.* encontraron una frecuencia reducida, tanto de varones deficientes como de

mujeres deficientes, en casos con conteos parasitarios muy altos comparados con los controles.

- Luzzatto *et al.* encontraron tasas más altas de presencia de parásitos en eritrocitos no deficientes en poblaciones mixtas de eritrocitos de mujeres heterocigotas con malaria aguda.
 - Bienzle *et al.* encontraron una frecuencia reducida de heterocigotos femeninos sólo en casos pediátricos; densidades parasitarias reducidas en el mismo grupo.
 - Butler encontró una incidencia más baja de malaria en varones afroamericanos adultos no inmunes deficientes comparados con sus contrapartes no deficientes.
 - Kar *et al.* encontraron Tasas de presencia de parásitos significativamente reducidas en varones y mujeres deficientes
- Estudios que indican un rol no protector:
 - Kruatrachue *et al.* encontraron malaria incrementada en varones deficientes (1 a 3 años de edad) comparados con varones no deficientes en el mismo grupo de edad.
 - Powell y Brewer encontraron una falta de diferencia entre ni-

veles de infección por parásitos y parasitemia de varones afroamericanos no inmunes reclusos en prisión, deficientes y no deficientes, infectados experimentalmente.

- Martin *et al.* no encontraron protección contra malaria cerebral por ninguno de los genotipos deficientes.

Estos mismos autores[4] mencionan que el trabajo de campo más grande realizado se llevó a cabo en dos regiones endémicas para malaria: África oriental y occidental; se tomaron más de 2.000 muestras de ADN de niños menores de 10 años y se midieron las frecuencias de los alelos A-, A y B. Éste fue el primer estudio que usó técnicas moleculares precisas para definir la protección conferida por un alelo específico. Se demostró que A- se asocia sustancialmente a resistencia a malaria grave en heterocigotos femeninos y en varones hemicigotos.

Se dice que se obtienen medidas más sensibles del efecto de los alelos de resistencia a la malaria, al comparar las frecuencias de genotipos en los niños con la condición clínica rara de malaria complicada o grave con los controles[33,34].

Mecanismo de protección. Aunque cada mutación postulada como protectora tiene naturaleza molecular diferente (tabla 2), los eritrocitos afectados

Tabla 2

Mecanismo de protección contra malaria sugerido para cada trastorno

Caso	Mecanismo
Hemoglobina AS	Características intrínsecas de hemoglobina S
Talasemia	Cadenas impares de globina
Deficiencia de G6PD	Defecto del antioxidante

por cualquiera de ellas siempre muestran aumento de la producción de radicales libres de oxígeno[28].

Ayi *et al.*, en 2004[28], encontraron que al comparar eritrocitos parasitados normales con eritrocitos parasitados mutantes, los últimos fueron fagocitados más intensamente porque existe una fagocitosis reforzada de los eritrocitos parasitados anillo, un estadio temprano del parásito. Argumentan que esa fagocitosis reforzada se debe a que los eritrocitos anillo parasitados están sometidos a una doble tensión, una por el parásito en desarrollo y la otra por el efecto de la mutación.

Cálculo de prevalencia

Población ideal. Los riesgos de recurrencia de un defecto se pueden determinar mediante el genotipo o el fenotipo. Usando el genotipo se tiene mayor precisión y usando el fenotipo la ventaja es que se observa y mide directamente. Para un rasgo dialélico ligado al cromosoma X, el número

posible de genotipos masculinos es 2 y el de genotipos femeninos es 3. Para determinar la frecuencia de genes y genotipos ligados al X, se usan rasgos conocidos como, por ejemplo, la ceguera a los colores rojo y verde, que es causada por mutaciones en los genes de pigmentos visuales y con la ventaja de que no es deletéreo y, por tanto, los pacientes no están sujetos a selección. El hecho de tener una segunda copia del gen lleva a que menos de 1% de las mujeres padezcan ceguera al color; sin embargo, la proporción de mujeres portadoras del alelo defectuoso y con posibilidades de tener hijos con el trastorno es de 15%.

Se ha demostrado la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en mujeres. Ésta lleva a que en un paciente femenino con deficiencia de G6PD haya una población de eritrocitos que es un mosaico variable (eritrocitos normales/eritrocitos deficientes) y, asimismo, la expresión del defecto también será variable (desde muy poco afectados hasta muy afectados), aun entre dos mujeres con el mismo

genotipo defectuoso. Por lo anterior, en ocasiones, las pacientes heterocigotas para deficiencia de G6PD son indistinguibles de las pacientes homocigotas normales.

En los varones hemicigóticos, por el contrario, la prevalencia del fenotipo normal ligado al X corresponde exactamente a la frecuencia del alelo normal y la prevalencia del fenotipo anormal ligado al X corresponde a la del alelo mutante. Con esto se concluye que el cálculo de la prevalencia de deficiencia de G6PD debe realizarse usando medición del fenotipo en una muestra de individuos de sexo masculino. Esto se ha realizado en neonatos y hemodonantes.

Prueba ideal. Gurbuz *et al.*, en 2005[35], realizaron una comparación entre la evaluación bioquímica y la citotóxica de individuos heterocigotos para deficiencia de G6PD, y concluyeron que el método citotóxico es bueno para evaluar heterocigotos y que es tan sensible y específico como el análisis genético, pero más barato y fácil de hacer.

Tagarelli *et al.*, en 2006[36], compararon la capacidad de los análisis cuantitativos y cualitativos para identificar heterocigotos para deficiencia de G6PD y encontraron una especificidad de 100% para ambos, pero una mayor sensibilidad para el test cualitativo (84,8%) que para el análisis

cuantitativo (80,9%). Además de la mayor sensibilidad para identificar heterocigotos del análisis cualitativo, éste es de menor costo.

Además, al momento de medir la actividad de la enzima, se debe tener en cuenta que los conteos altos de plaquetas y leucocitos pueden interferir con la medida de la actividad enzimática[36] y que, para obtener resultados fiables en zonas con alta prevalencia de anemia, es necesaria la estandarización a bajos niveles de hemoglobina[37].

Conclusiones y recomendaciones

Según los datos de la OMS, la prevalencia de deficiencia grave de G6PD en Colombia se encuentra entre 3% y 7%, y la recomendación de la misma organización es tamizar a todos los recién nacidos de poblaciones con prevalencias de 3%. Es claro que hay que hacer tamización para esta deficiencia en nuestro país, pero teniendo en cuenta que la pertinencia de esta práctica puede ser mayor en las zonas con alta prevalencia de malaria.

No hay estudios nacionales que indiquen cuál es la prueba ideal para tamizar nuestra población, pero la literatura mundial sugiere que los métodos citotóxicos cualitativos son costo-efectivos porque identifican mejor a los individuos heterocigotos y, además, cuestan menos.

Antes de pensar en implementar la tamización en Colombia, se deben determinar tanto la prevalencia real en cada zona con estudios en nuestra población masculina, como el costo-efectividad de los métodos disponibles. Lo cierto es que la epidemiología y la genética de esta enfermedad, poco estudiada en nuestro país, sugieren que es potencialmente una importante pero ignorada causa de morbimortalidad en algunas regiones del territorio nacional.

Bibliografía

1. Global report on birth defects. White Plains, New York. March of dimes; 2006.
2. Frank JE. *Diagnosis and management of G6PD deficiency*. Am Fam Physn. 2005;72:1277-82.
3. Chen EY, Cheng A, Lee A, Kuang W-J, Hillier L, Green P, et al. *Sequence of human glucose-6-phosphate dehydrogenase cloned in plasmids and a yeast artificial chromosome*. Genomics. 1991;10:792-800.
4. Ruwende C, Hill A. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria*. J Mol Med. 1998;76:581-8.
5. Persico MG, Viglietto G, Martino G, Toniolo D, Paonessa G, Moscatelli C, et al. *Isolation of human cDNA clones: primary structure of protein and unusual 5' non-coding region*. Nucleic Acids Res. 1986;14:2511.
6. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Genética en medicina*. 5ª edición. Barcelona, Masson, S.A. 2005.
7. Luzzatto L, Battistuzzi G. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase*. Adv Med Genet. 1985;14:217-329.
8. Luzzatto L, Metha A. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th edition. New York: McGraw-Hill; 1989.
9. Vulliamy T, Mason P, Luzzatto L. *The molecular basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. Trends Genet. 1992;8:138-43.
10. Christianson AL, Modell B. *Medical genetics in developing countries*. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2004;5:219-65.
11. World Health Organization. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. Report of the Working Group. Geneva, Switzerland: WHO; 1989
12. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Genética en medicina*. 4ª edición. Barcelona, Masson, S.A. 1996.
13. MacDonald D, Town M, Mason P, Vulliamy TJ, Luzzatto L, Goff DK. *Deficiency in red blood cells*. Nature. 1991;351:115.
14. Vulliamy T, D'Urso M, Battistuzzi G, Estrada M, Foulkes NS, Martini G, et al. *Diverse point mutations in the human glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency gene cause enzyme deficiency and mild or severe hemolytic anemia*. Proc Natl Acad Sci USA. 1988;85:5171-5.
15. Hirono A, Beutler E. *Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA for human glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. Proc Natl Acad Sci USA. 1988;85:3951-4.

16. Beutler E, Kuhl W, Vives-Corrons JL, Prchal JT. *Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency A-*. Blood. 1989;74:2550-5.
17. Beutler E. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. N Eng J Med. 1991;324:169-74.
18. Verjee ZH. *Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Africa - review*. East Afr Med J. 1993;70(Suppl. 4):40-7.
19. Modell B, Kuliev AM, Wagner M. *Community Genetics Services in Europe*. WHO Regional Publication. European. Series. No. 38. Copenhagen, Denmark: WHO European Regional Office; 1992.
20. World Health Organization. *Guidelines for the Control of Haemoglobin Disorders*. Geneva, Switzerland: WHO; 1994.
21. Beutler E. *G6PD deficiency*. Blood. 1994;84:3613-36.
22. Gregg XT, Prchal JT. Red cell enzymopathies. In: Hoffman R, editor. *Hematology: basic principles and practice*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 657-60.
23. Alwan A, Modell B. *Recommendations for introducing genetic services in developing countries*. Nat Rev Genet. 2003;4:61-7.
24. Heredero L. *Comprehensive national genetic program in a developing country -Cuba*. Birth Defects Original Article Series. 1992;28:52-7.
25. Samavat A, Modell B. *Iranian national thalassaemia screening programme*. Br Med J. 2004;329:1134-7.
26. Gilles HM, Warrell DA. *Bruce-Chwatt's essential malariology*. 3rd edition. London, United Kingdom: Edward Arnold; 1993.
27. IOM. *Emerging infectious diseases*. Board on International Health, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Washington, DC: National Academy Press; 1991.
28. Ayi K, Turrini F, Piga A, Arese P. *Enhanced phagocytosis of ring-parasitized mutant erythrocytes: a common mechanism that may explain protection against falciparum malaria in sickle trait and beta-thalassemia trait*. Blood. 2004;104:3364-71.
29. Clegg JB, Weatherall DJ. *Thalassemia and malaria: new insight into an old problem*. Proc Assoc Am Physicians. 1999;111:278-82.
30. Modell B, Kuliev AM. *The impact of public health on human genetics*. Clin Genet. 1989;36:286-9.
31. Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Gellert S, Otchwemah RN, Dietz E, Anemana SD, et al. *oe+ thalassemia protects African children from severe malaria*. Blood. 2004;104:2003-6.
32. World Health Organization. *Control of Hereditary Diseases*. WHO Technical Report Series 865. Geneva, Switzerland: WHO, 1996.
33. Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D, Antsey NM, Tumwasi P, Rowe PA, et al. *Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria*. Nature. 1991;352:495-500.
34. McGuire W, Hill AVS, Allsopp CEM, Greenwood BM, Kwiatkowski D. *Variation in the TNF promoter region*

- associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature*. 1994;371:508-11.
35. Gurbuz N, Aksu TA, Van Noorden CJF. *Biochemical and cytochemical evaluation of heterozygote individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. *Acta Histochem*. 2005;107:261-7.
36. Tagarelli A, Piro A, Bastone L, Condino F, Tagarelli G. *Reliability of quantitative tests to identify heterozygotes carrying severe or mild G6PD deficiency*. *Clin Biochem*. 2006;39:183-6.
37. Coulibaly B, Eubel J, Gromer S, Schirmer RH. Biochemistry-based health care research. Methylene blue, malaria, methaemoglobin, and malnutrition. In: Becher H, Kouyaté B, editors. *Health Research in Developing Countries*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2005;285-92.